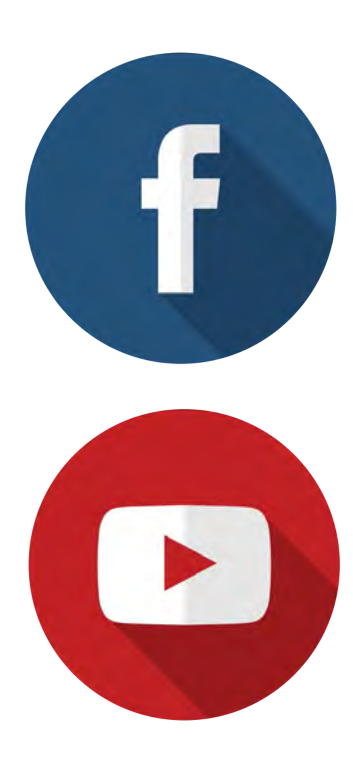
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful









Pr MEDDOUR .Y

Service d'Immunologie – Hôpital Central de l'Armée

INTRODUCTION

Le développement d'une réponse immunitaire spécifique vis à vis d'un antigène, nécessite des interactions cellulaires entre les différents acteurs du système immunitaire

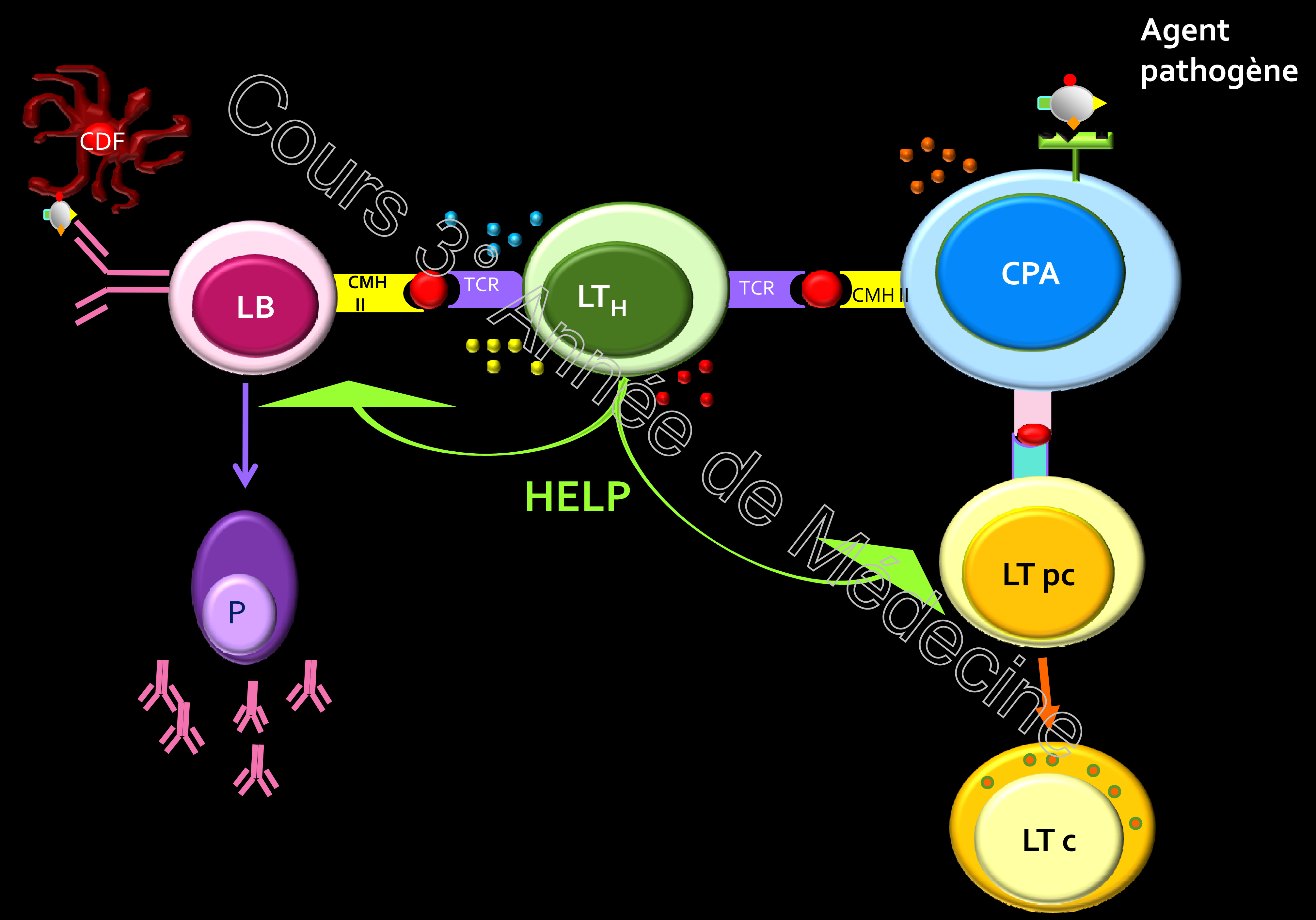
- lymphocytes T ,
- Lymphocytes B ,
- Cellules présentatrices d'antigène.



définissant ainsi la notion de coopération cellulaire.

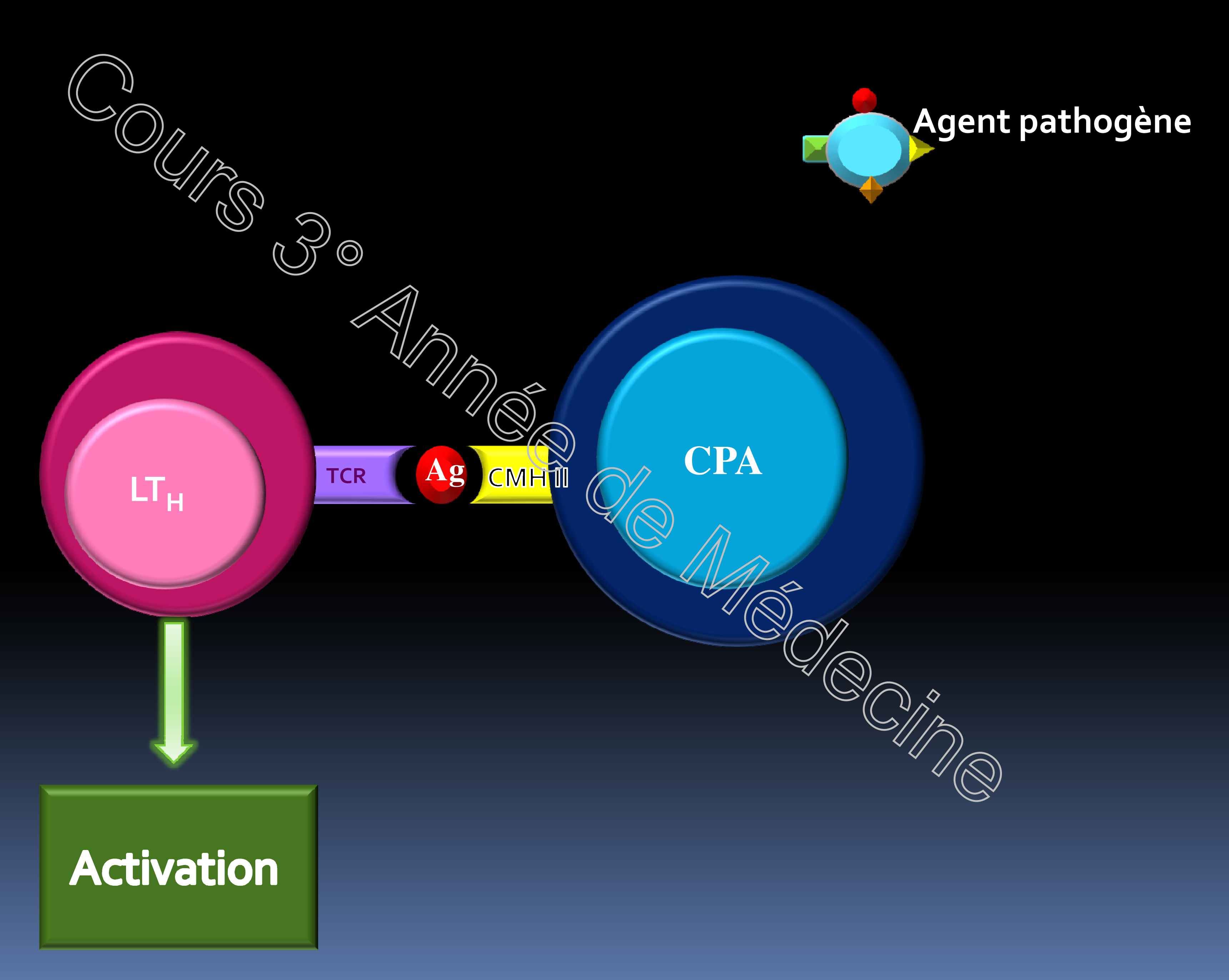
Ces interactions peuvent se faire :

- ✓ directement par contact cellulaire, impliquant : les molécules du CMH, le récepteur de l'antigène au niveau des lymphocytes T et B ainsi que les molécules d'adhésion et de co-stimulation,
- ✓ mais également grâce à des facteurs solubles appelés cytokines .

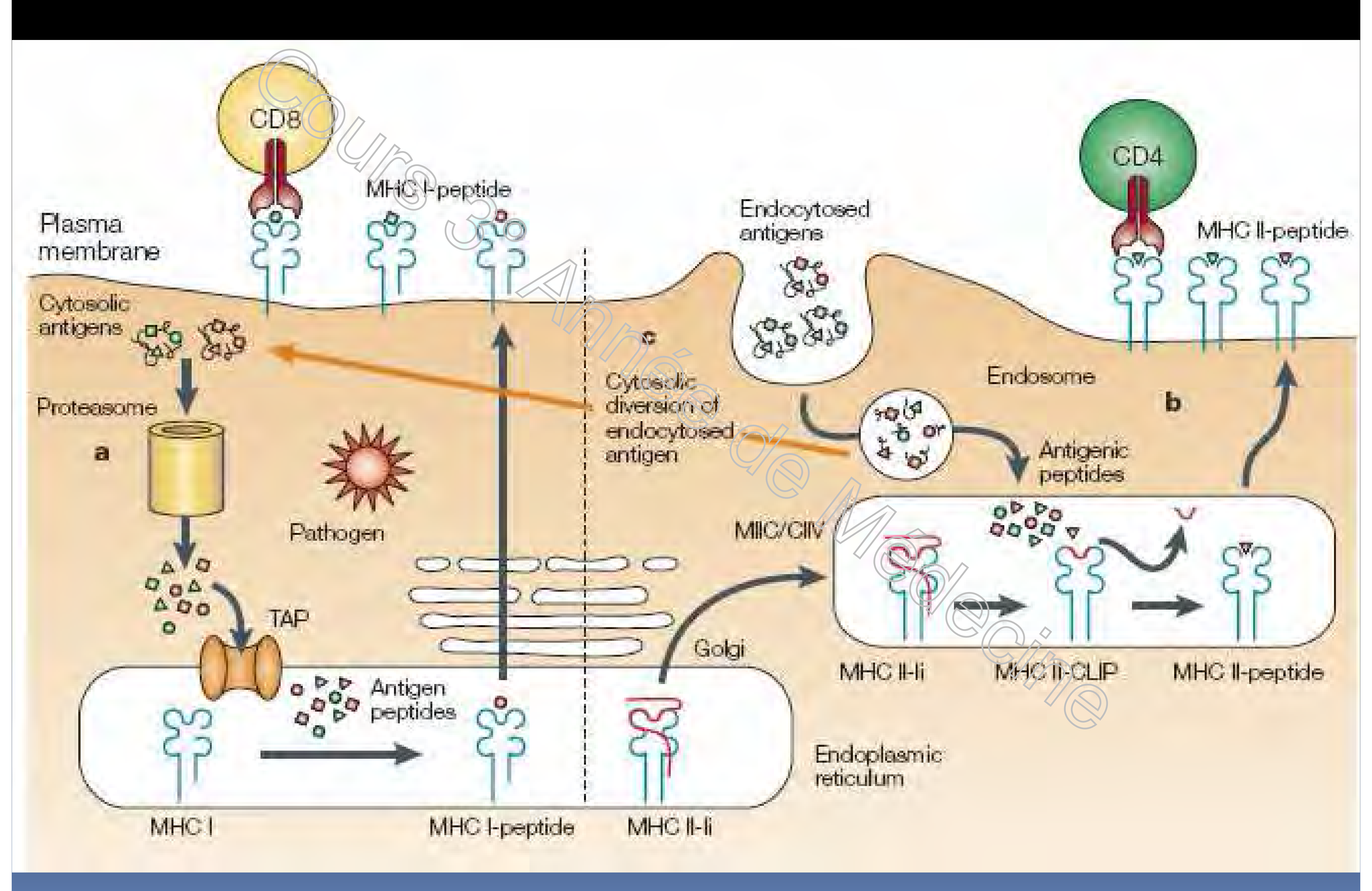

LA NOTION DE COOPERATION CELLULAIRE
Agent pathogène
CDF
LB
CMH II
TCR
LT_H
TCR
CMH II
CPA
HELP
P
LT pc
LT c
Cours 3e Année de Médecine


INTERACTIONS ENTRE LYNPHOCYTES T
ET
CELLULES PRESENTATRICES D'ANTIGENES

Présentation de l 'Ag aux LT

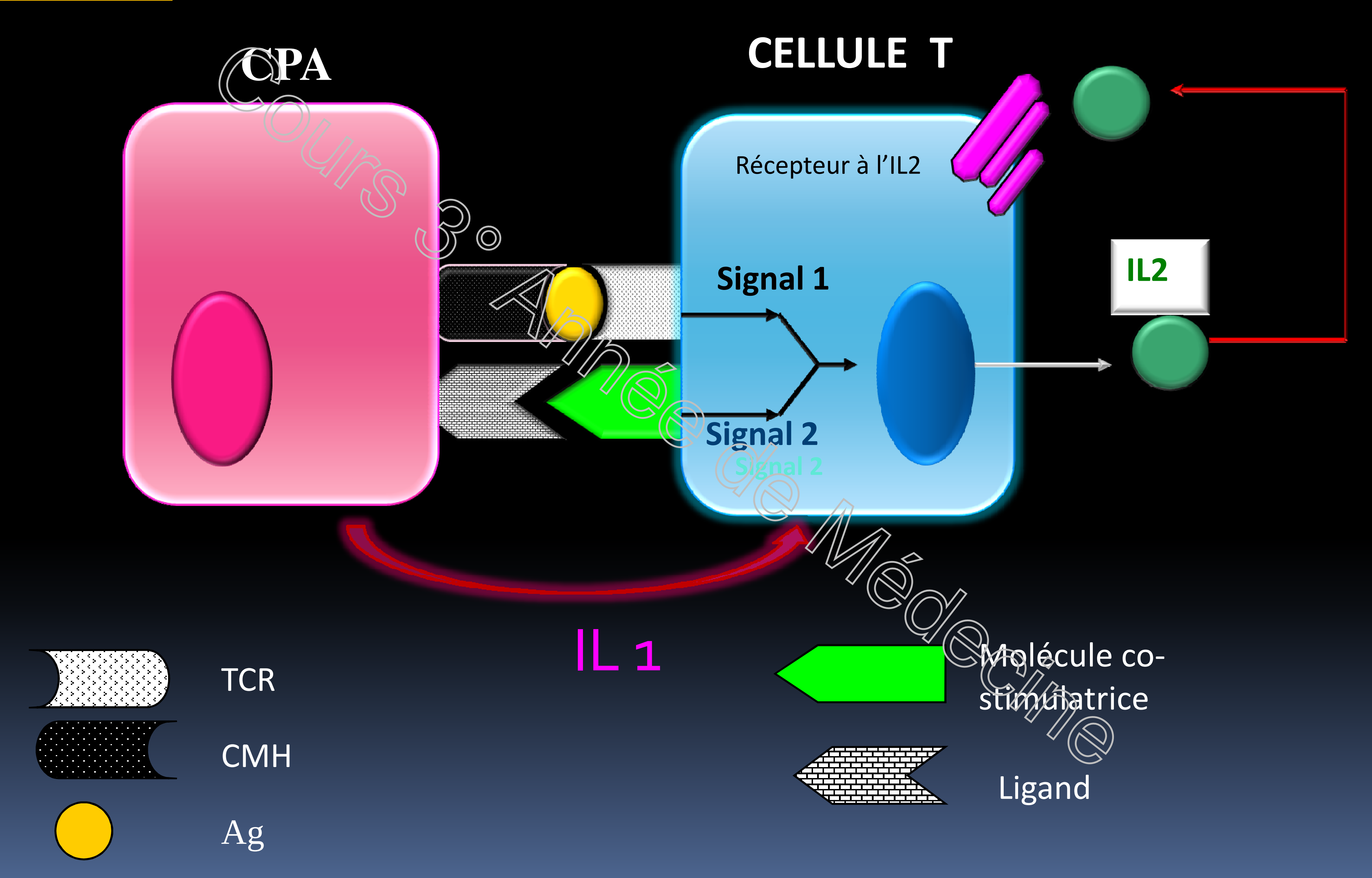


Processing de l'antigène

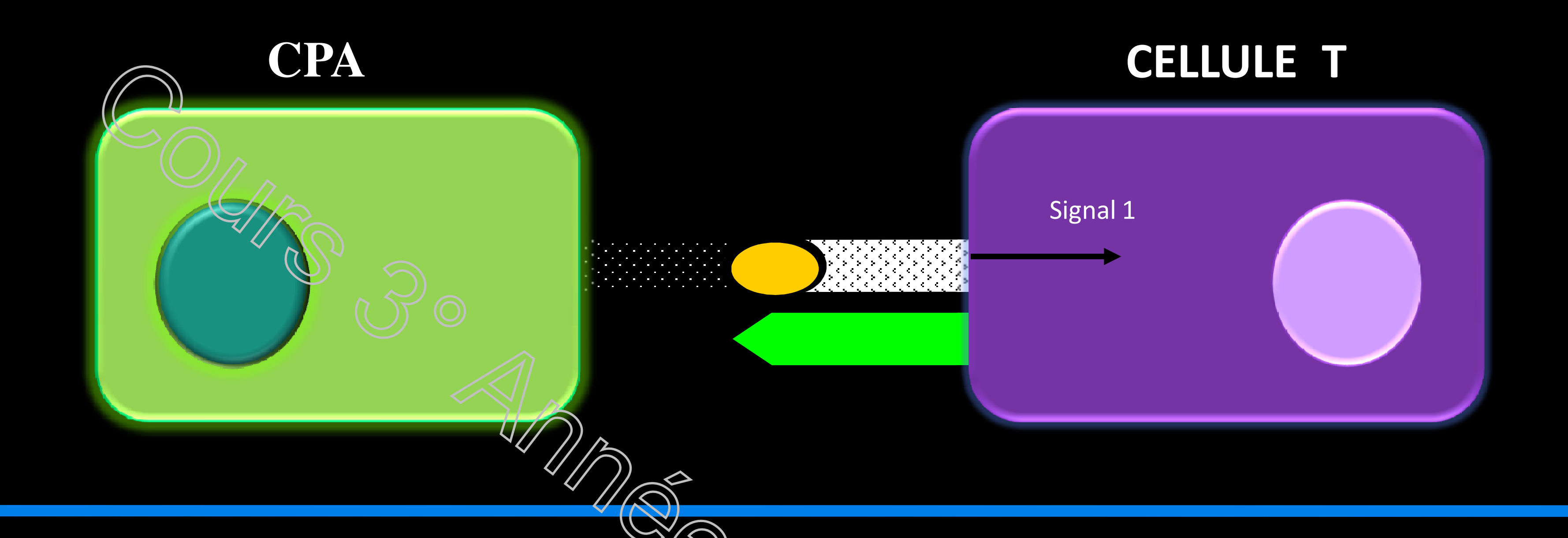


ACTIVATION DES LT

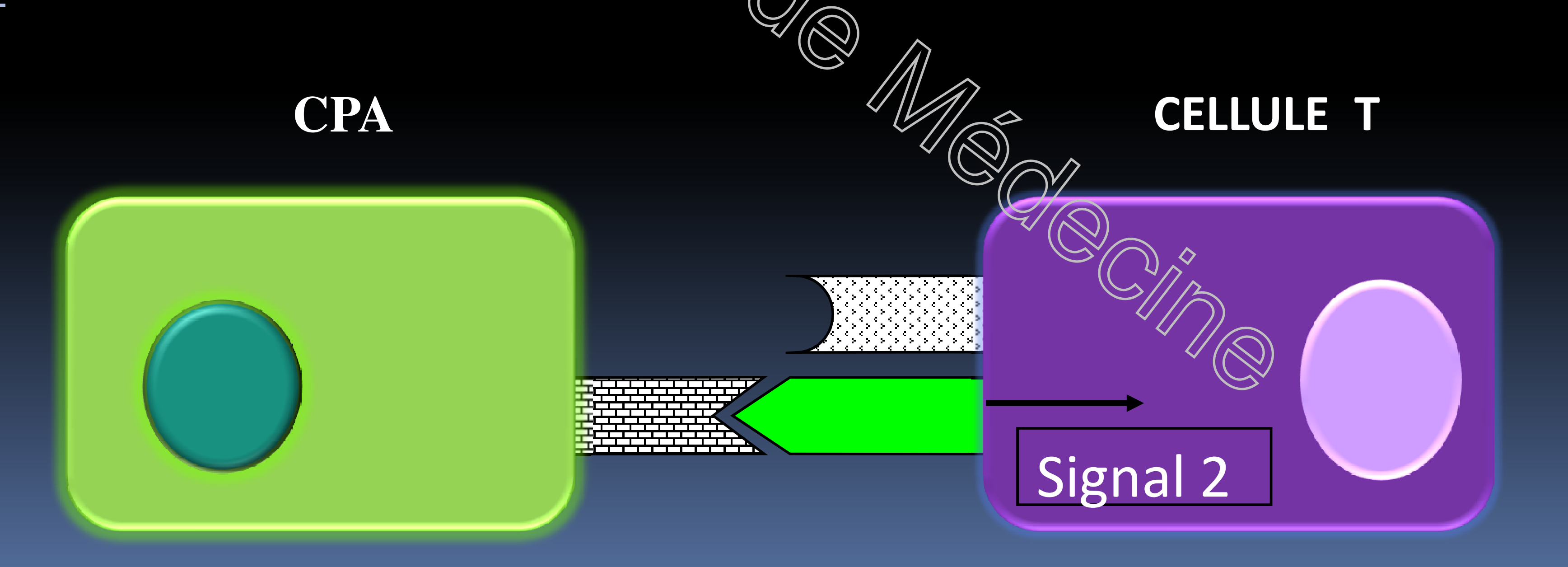
ACTIVATION



ANERGIE



PAS D'EFFET



B

Stable contact

Contact acquisition

T cell

APC

Direction of T-cell movement

Slowly dynamic contact

Detachment

Migration

Direction of T-cell movement

Migratory contact

Uropod

Leading edge

Direction of movement

PRESENTATION DE L'ANTIGENE

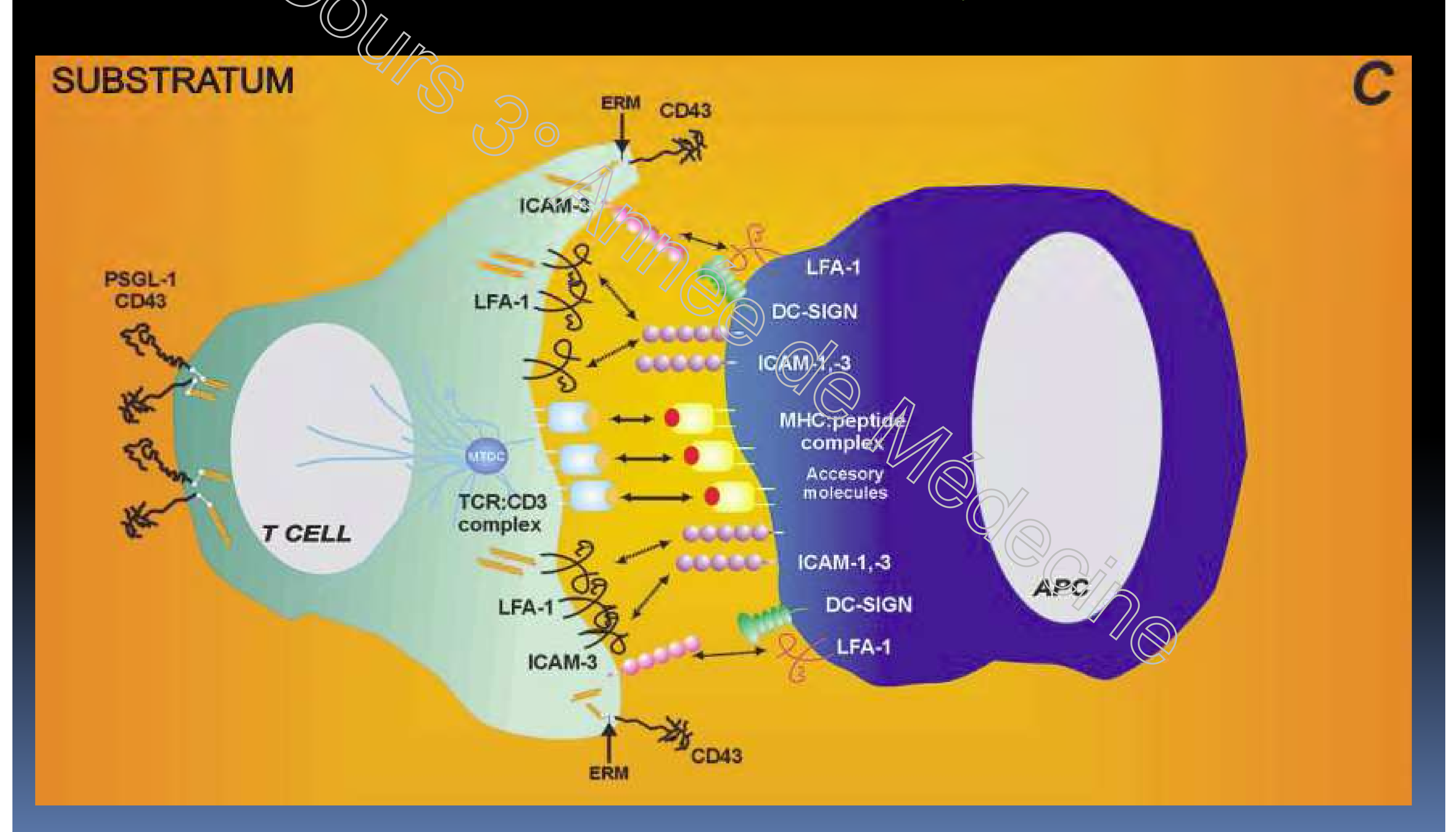
Mature dendritic cell

On distingue 5 étapes :

- Scanner le TCR , acquisition d'un contact et d'une adhésion cellulaire.
- formation d'une synapse immunologique immature et signalisation (formation d'un conjugué).
- maturation de la synapse et ségrégation des récepteurs.
- internalisation des récepteurs.
- dissolution de la synapse et migration .

1ère étape : Contact CPA-LT

Importance des couples :
- ♠ DC-SIGN / ICAM-3
- ♠ LFA-1/ ICAM-1,3



Formation d'1 conjugué CPA- LT.

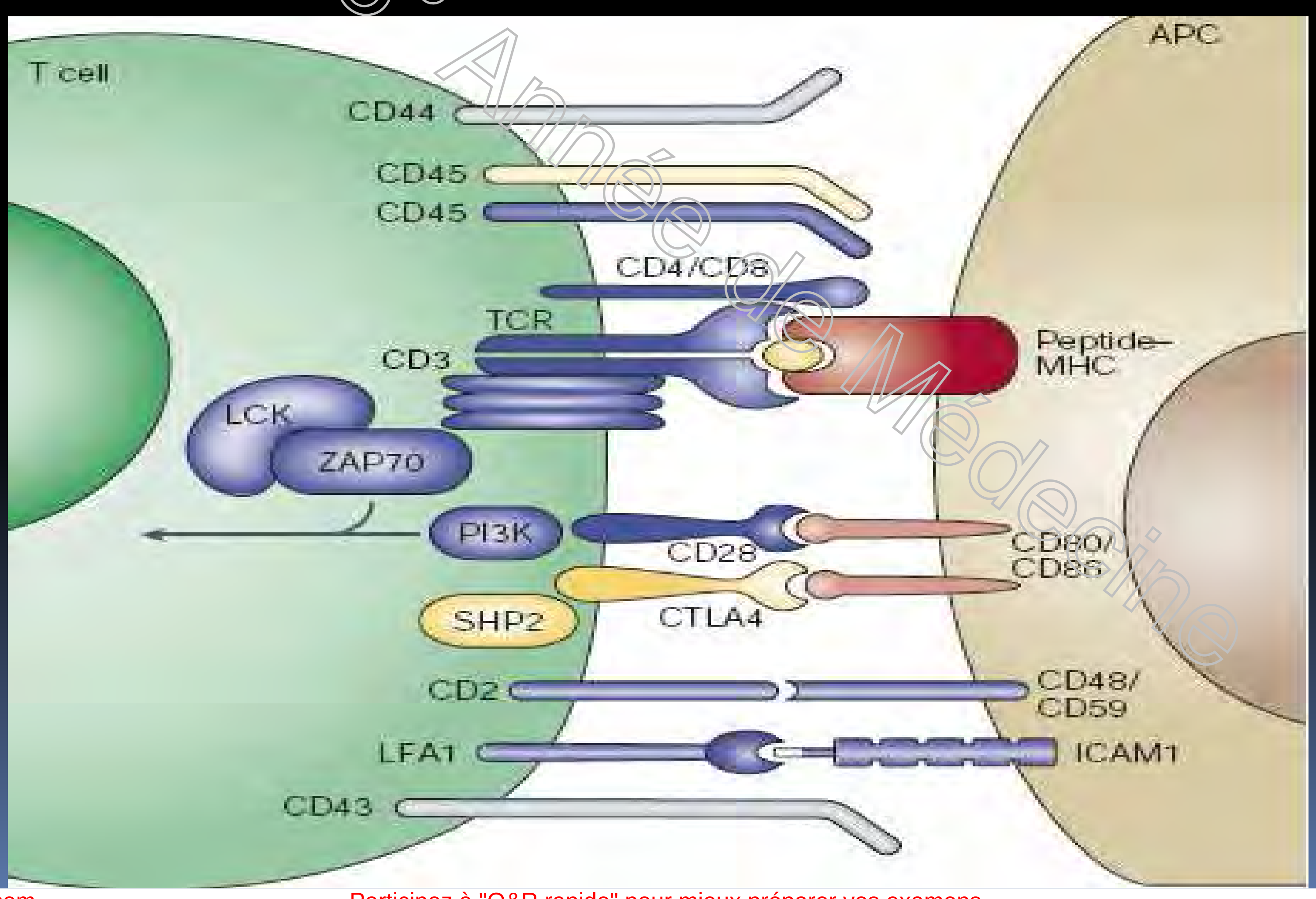


ICAM1
Peptide–MHC
CD80 or CD86
LFA3
APC
LFA1
TCR
CD28
CD2
T cell

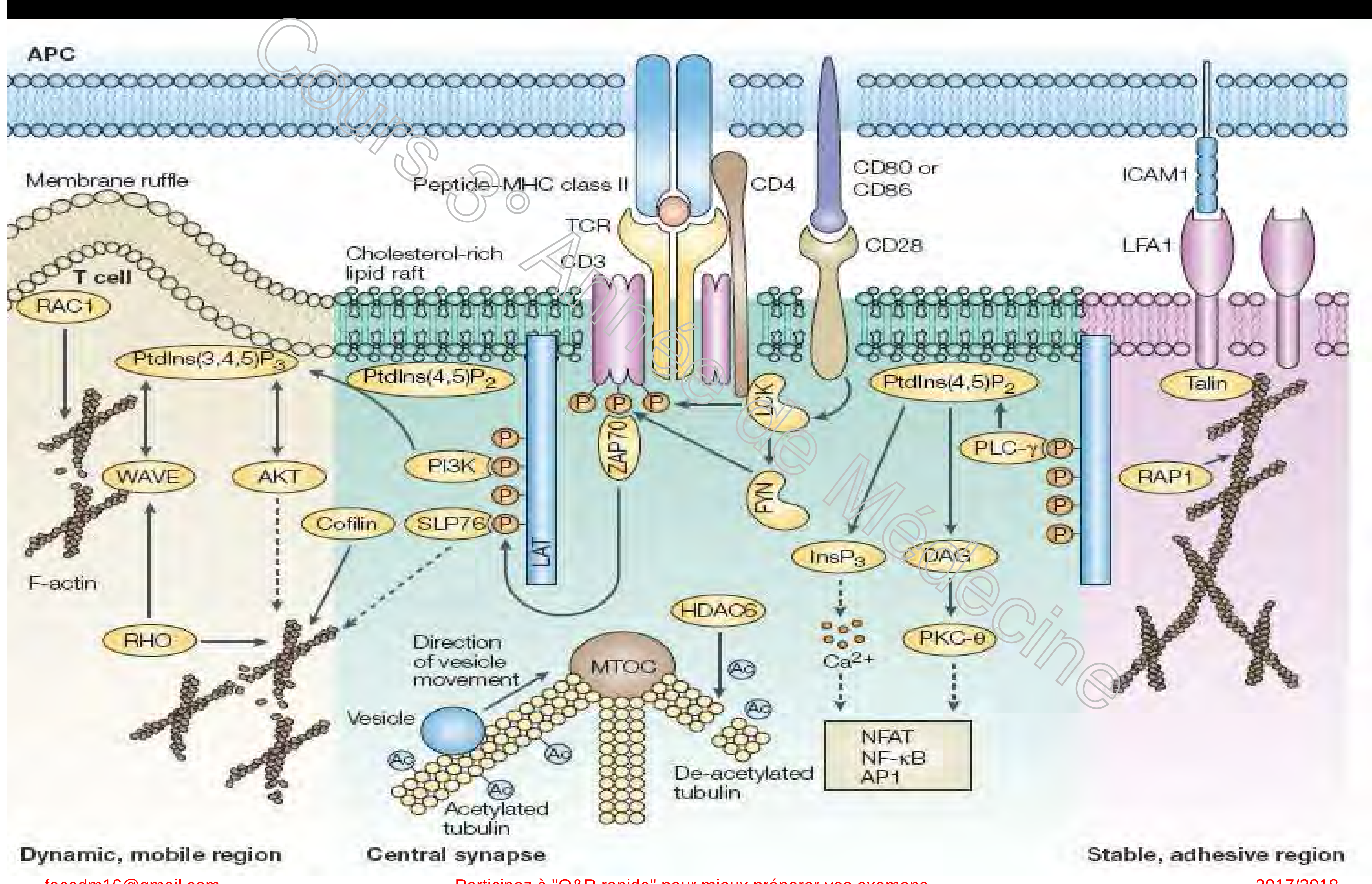
Synapse immunologique mature

Maturation de la synapse et ségrégation des récepteurs :

- Assemblage de molécules au niveau de la zone centrale de contact (TCR/CD3, CD8, CD4, CD28, CD2..).
- Exclusion des grosses molécules en périphérie (LFA-1, CD2, ICAM, CD45, CD43)

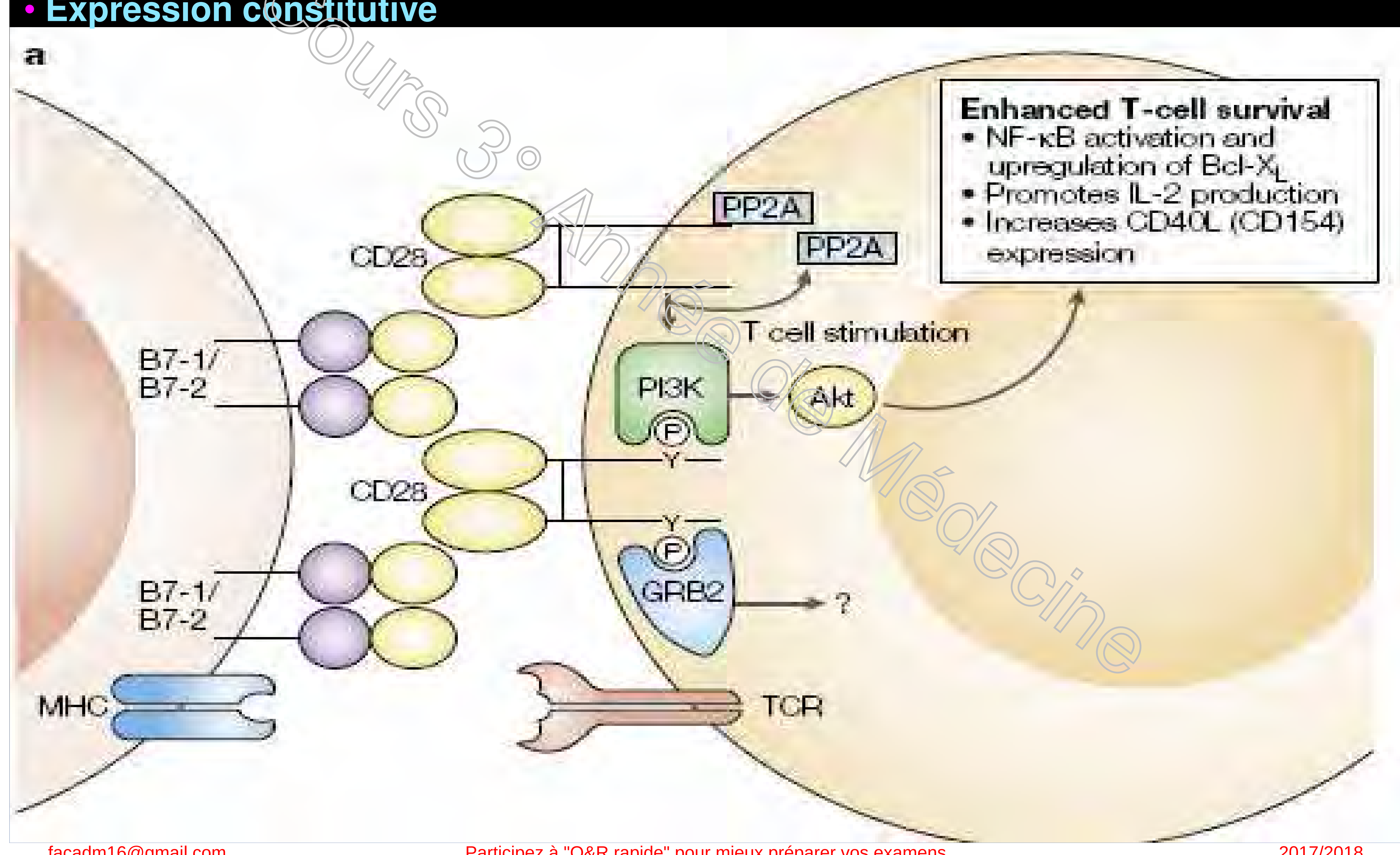


LE RAFT LIPIDIQUE



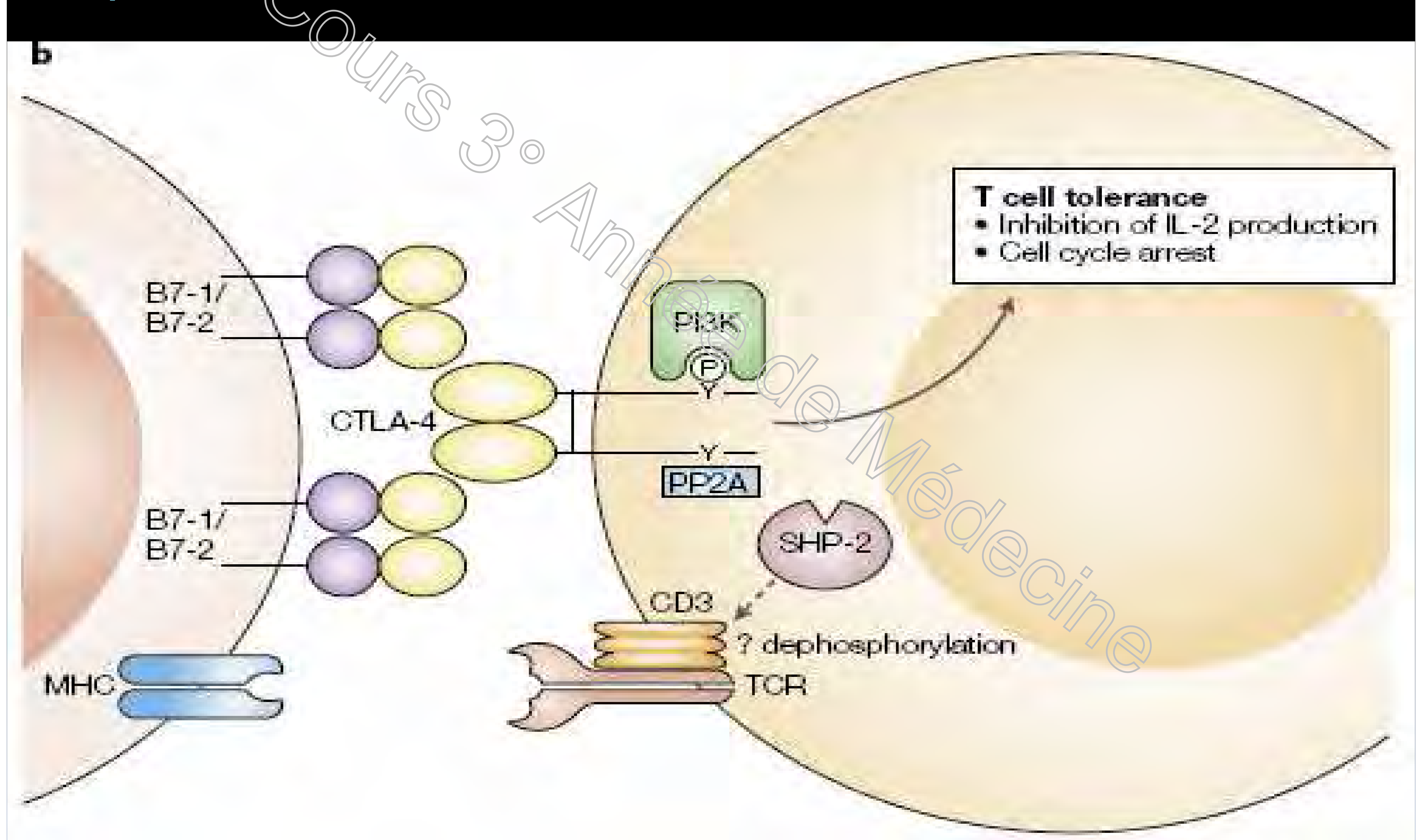
CD28

- **Principale molécule costimulatrice des LT**
- **Ligands : CD80(B7.1) et CD86 (B7.2)**
- **Expression constitutive**

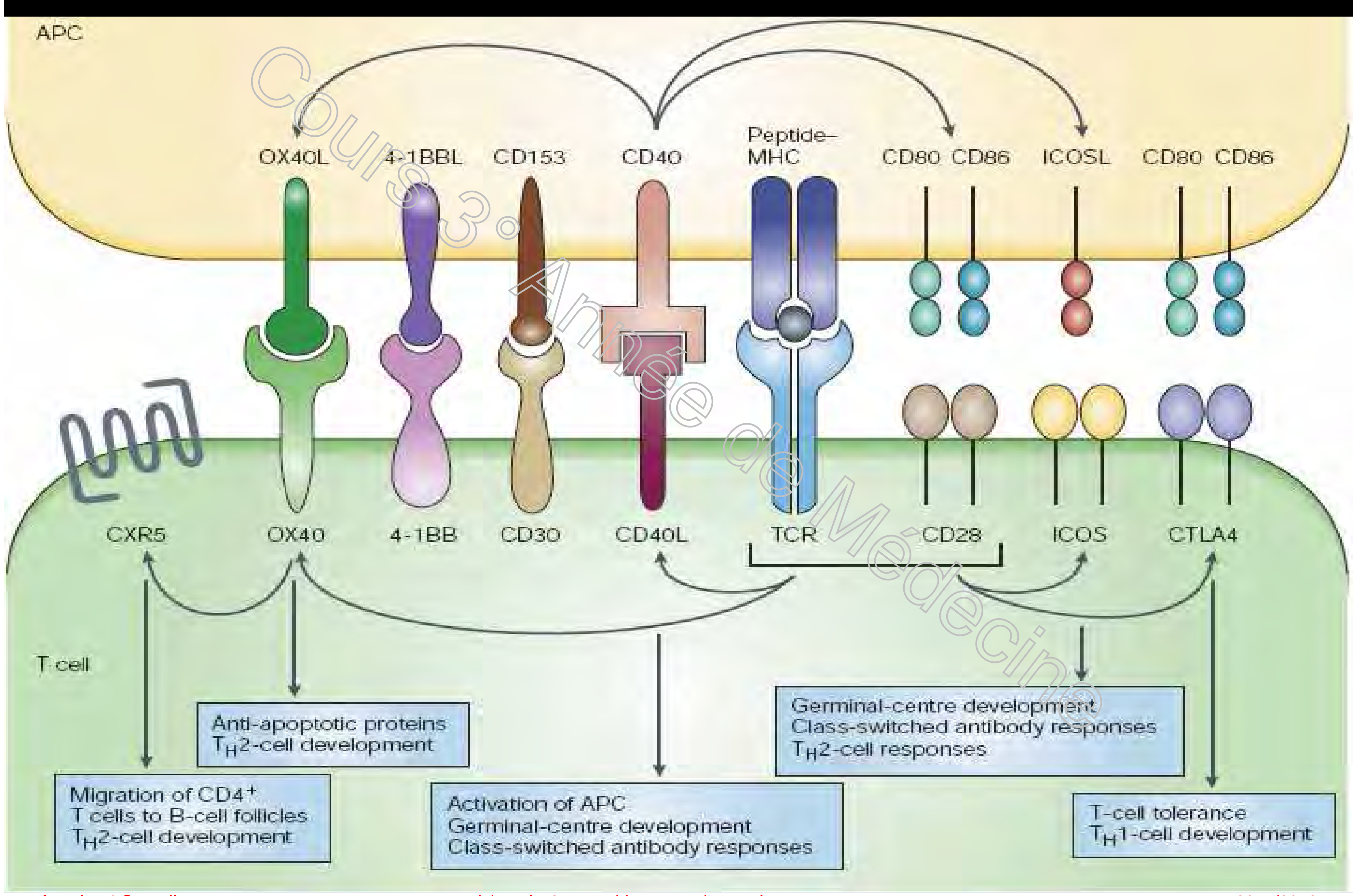


CTLA 4

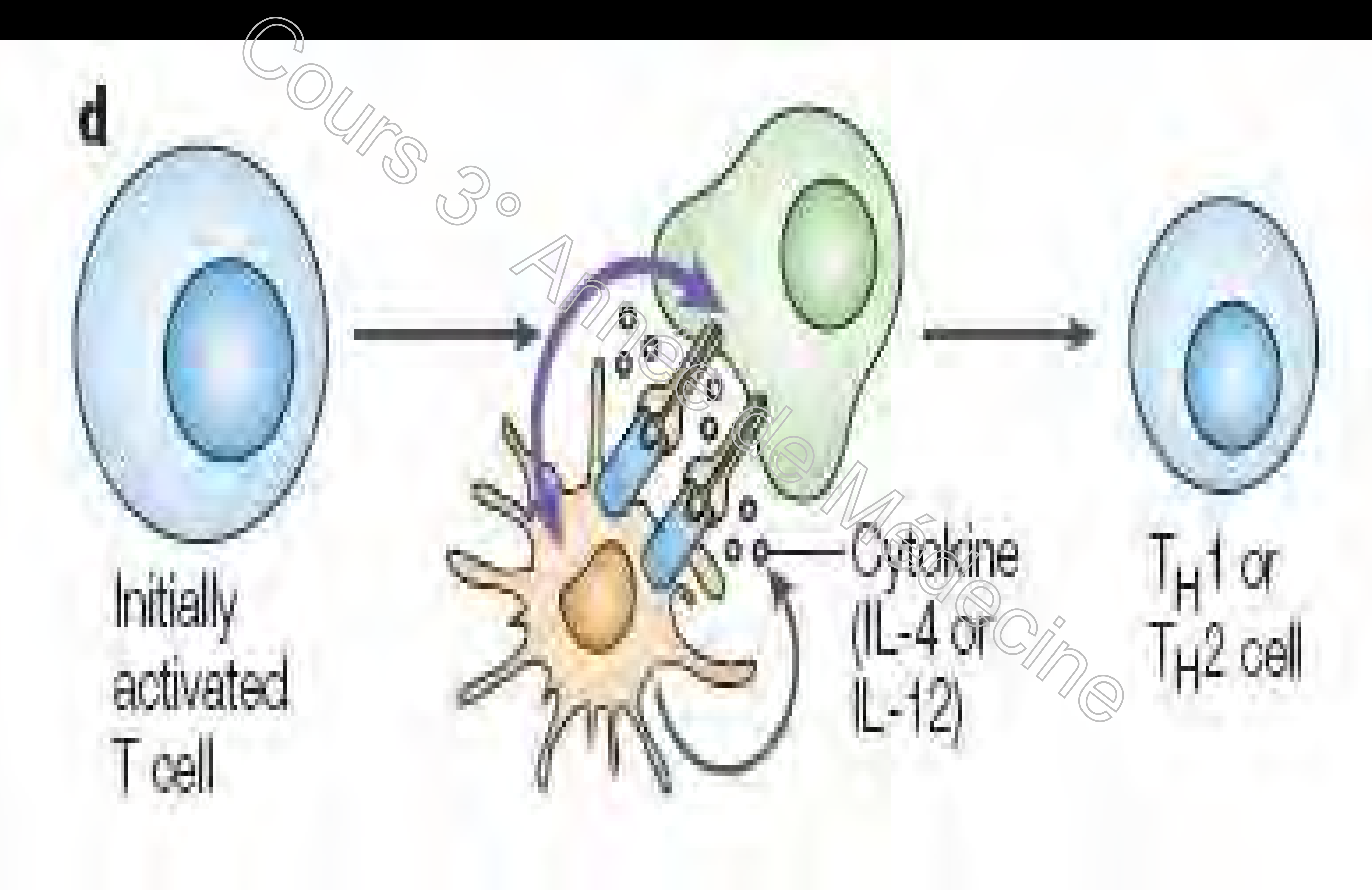
- **Ligands : CD80(B7.1) et CD86 (B7.2)**
- **Expression INDUCTIBLE**

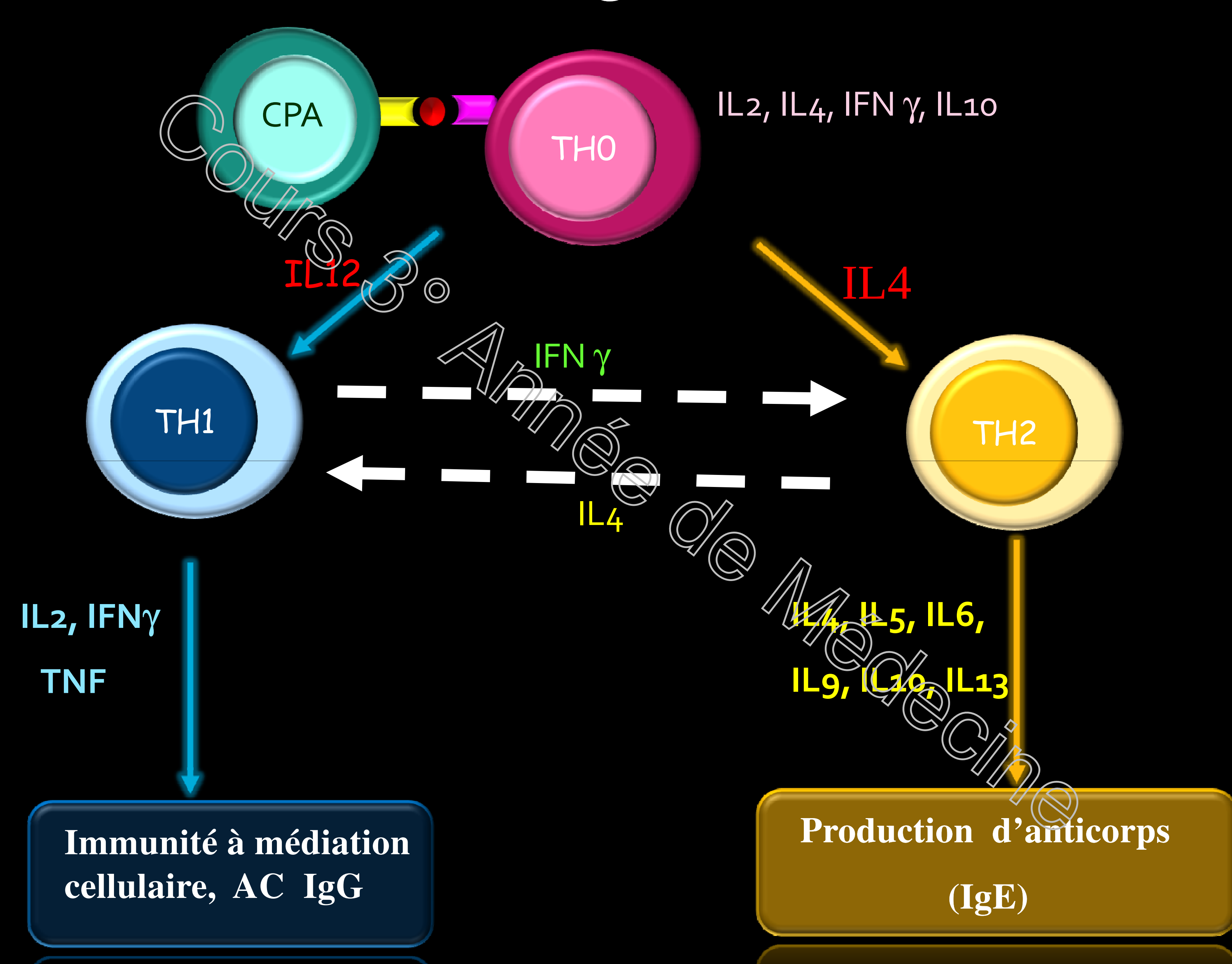


ACTIVATION S EQUENTIELLE



POLARISATION DES LT




LE PARADIGME Th1 / Th2
CPA
THO
IL2, IL4, IFN γ, IL10
IL12
IL4
IFN γ
TH1
TH2
IL4
IL2, IFNγ
TNF
IL4, IL5, IL6,
IL9, IL10, IL13
Immunité à médiation cellulaire, AC IgG
Production d'anticorps (IgE)

Facteurs intervenant dans la polarisation

Facteurs en relation avec l'Ag

- Nature
- Dose
- Voie de pénétration
- Nature de la CPA

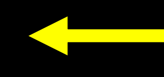
Facteurs génétiques

?

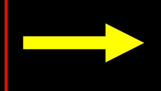
. Nature du signal délivré par le TCR,

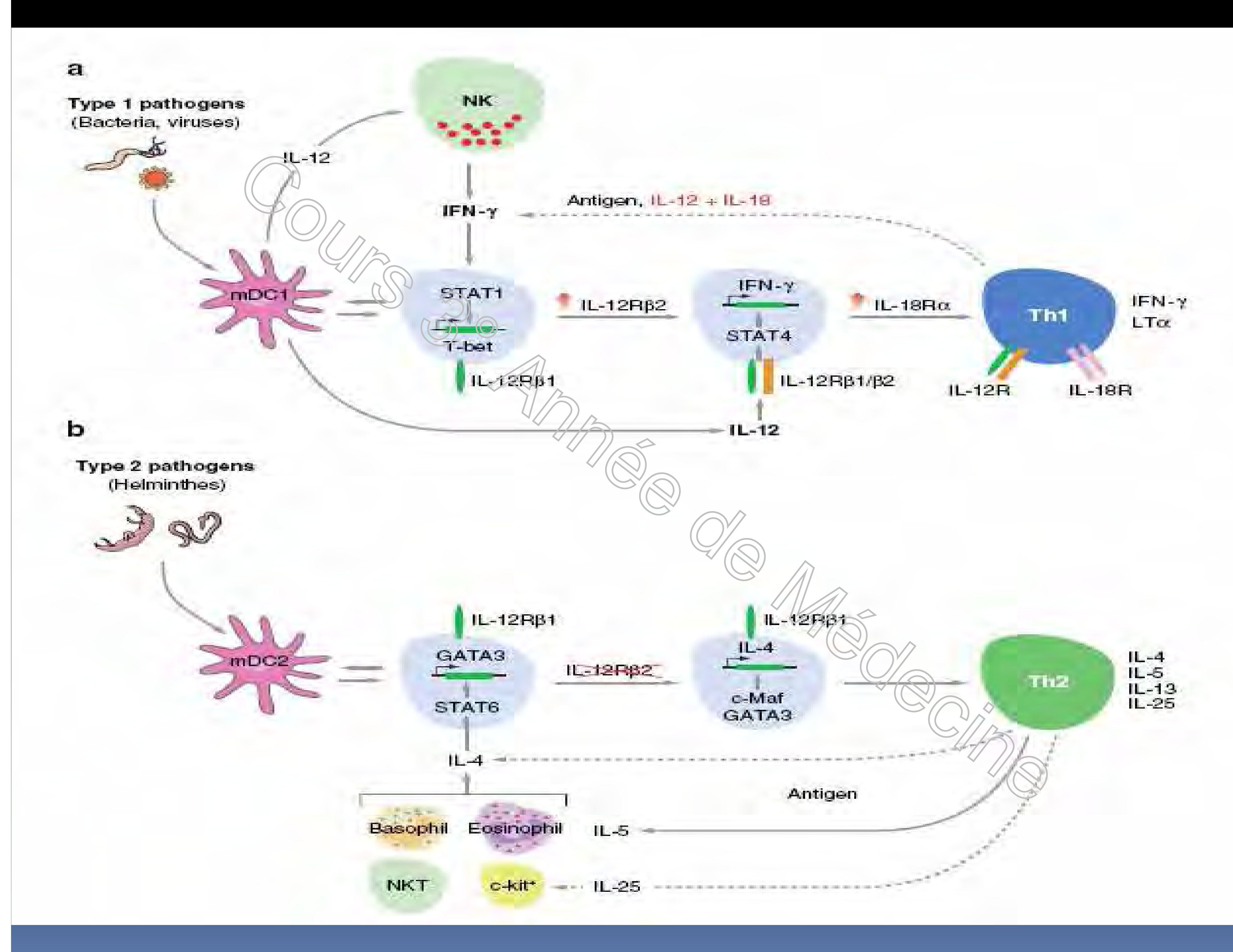
. Molécules de co-stimulation,

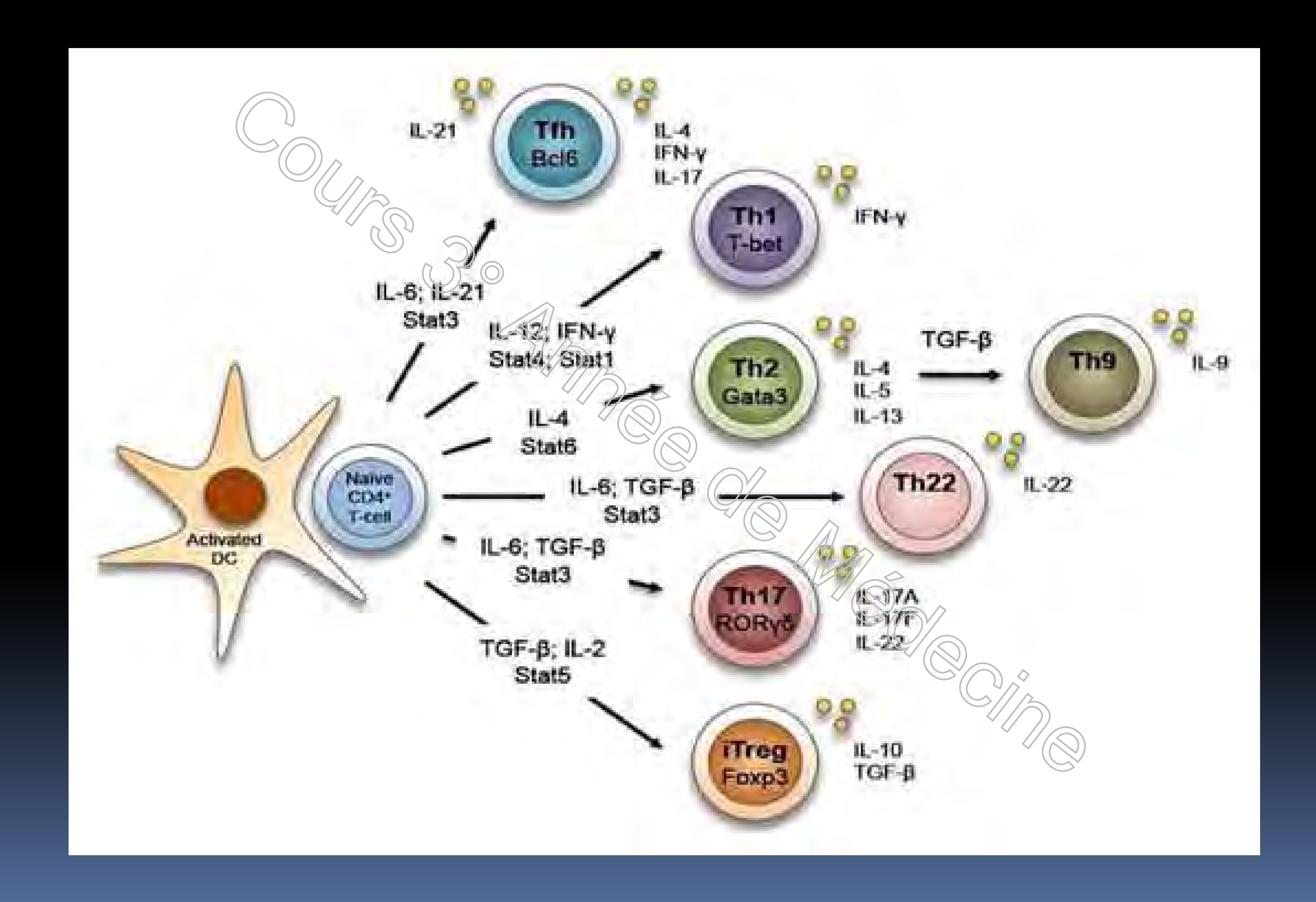
. Cytokine dans le micro-environnement.



Polarisation des Tho

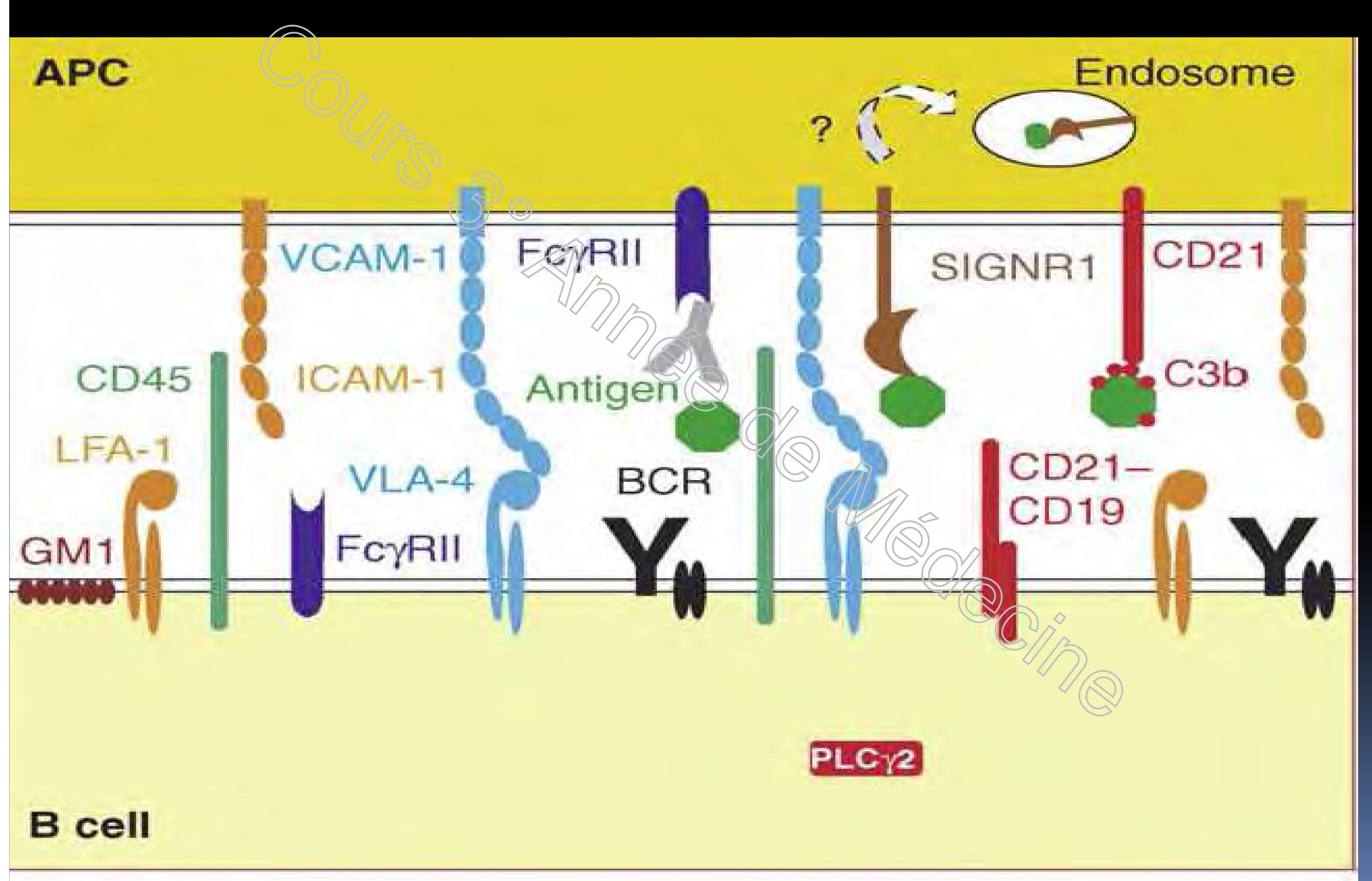



a
Type 1 pathogens
(Bacteria, viruses)
NK
IL-12
IFN-γ
Antigen, IL-12 + IL-18
mDC1
STAT1
T-bet
IL-12Rβ1
IL-12Rβ2
IFN-γ
STAT4
IL-12Rβ1/β2
IL-18Rα
Th1
IFN-γ
LTα
IL-12R
IL-18R
IL-12
b
Type 2 pathogens
(Helminthes)
mDC2
IL-12Rβ1
GATA3
STAT6
IL-12Rβ2
IL-12Rβ1
IL-4
c-Maf
GATA3
Th2
IL-4
IL-5
IL-13
IL-25
IL-4
Antigen
Basophil
Eosinophil
IL-5
NKT
c-kit*
IL-25

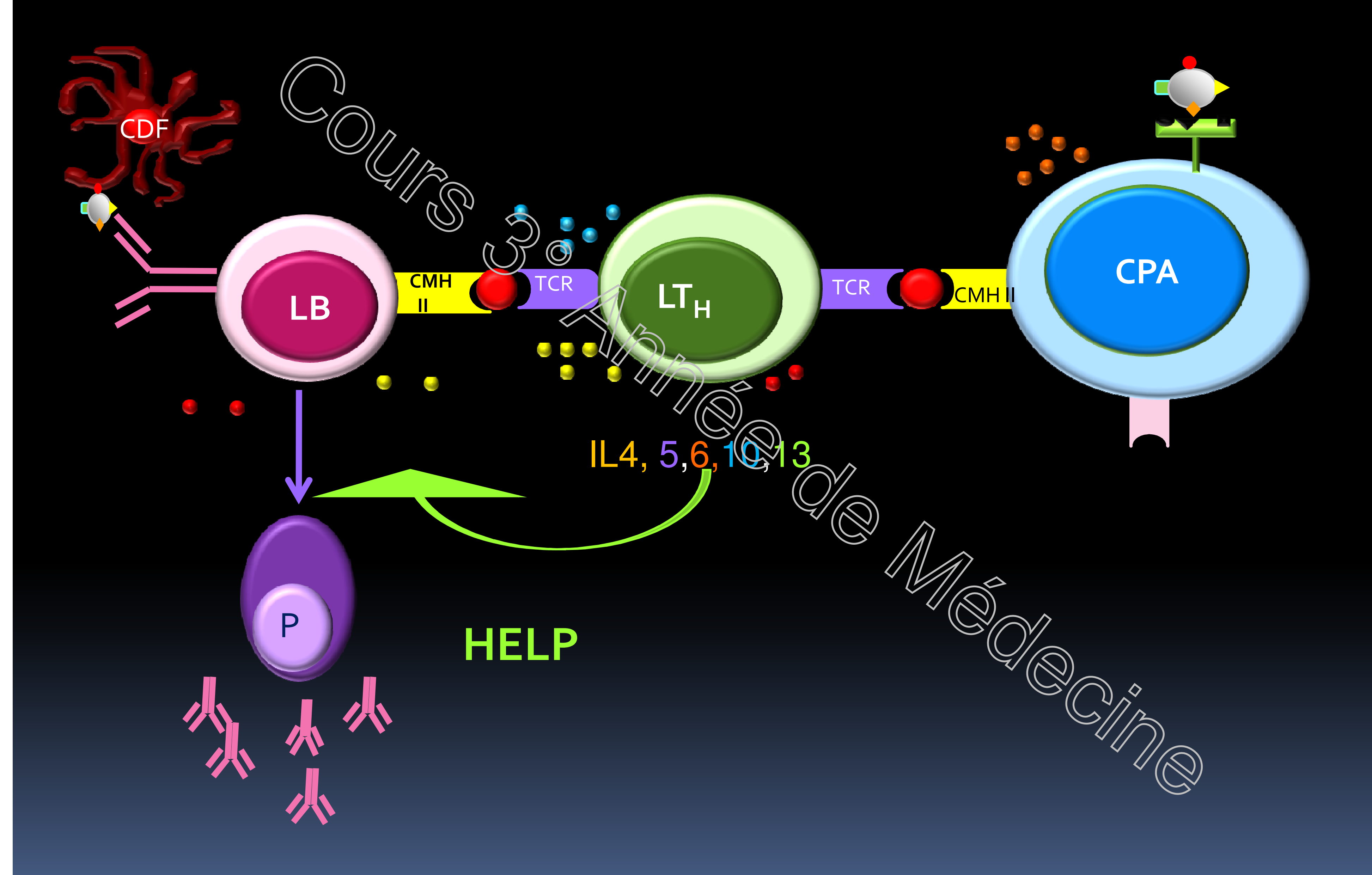


Tfh
Bcl6
IL-21
IL-4
IFN-γ
IL-17
Th1
T-bet
IFN-γ
IL-6; IL-21
Stat3
IL-12; IFN-γ
Stat4; Stat1
Th2
Gata3
IL-4
IL-5
IL-13
TGF-β
Th9
IL-9
IL-4
Stat6
Naive
CD4+
T-cell
Activated
DC
IL-6; TGF-β
Stat3
Th22
IL-22
IL-6; TGF-β
Stat3
Th17
RORγδ
IL-17A
IL-17F
IL-22
TGF-β; IL-2
Stat5
iTreg
Foxp3
IL-10
TGF-β

Reconnaissance de l'Ag par les LB



COOPERATION LT-LB



Coopération LTh- LB



Coopération LTh- LB



Activation séquentielle.

Coopération LTh- LTc

La cytotoxicité des LTCD8+ est une des composantes de l'immunité à médiation cellulaire. Son rôle est d'éliminer les pathogènes intracellulaires et les cellules infectées par les virus.

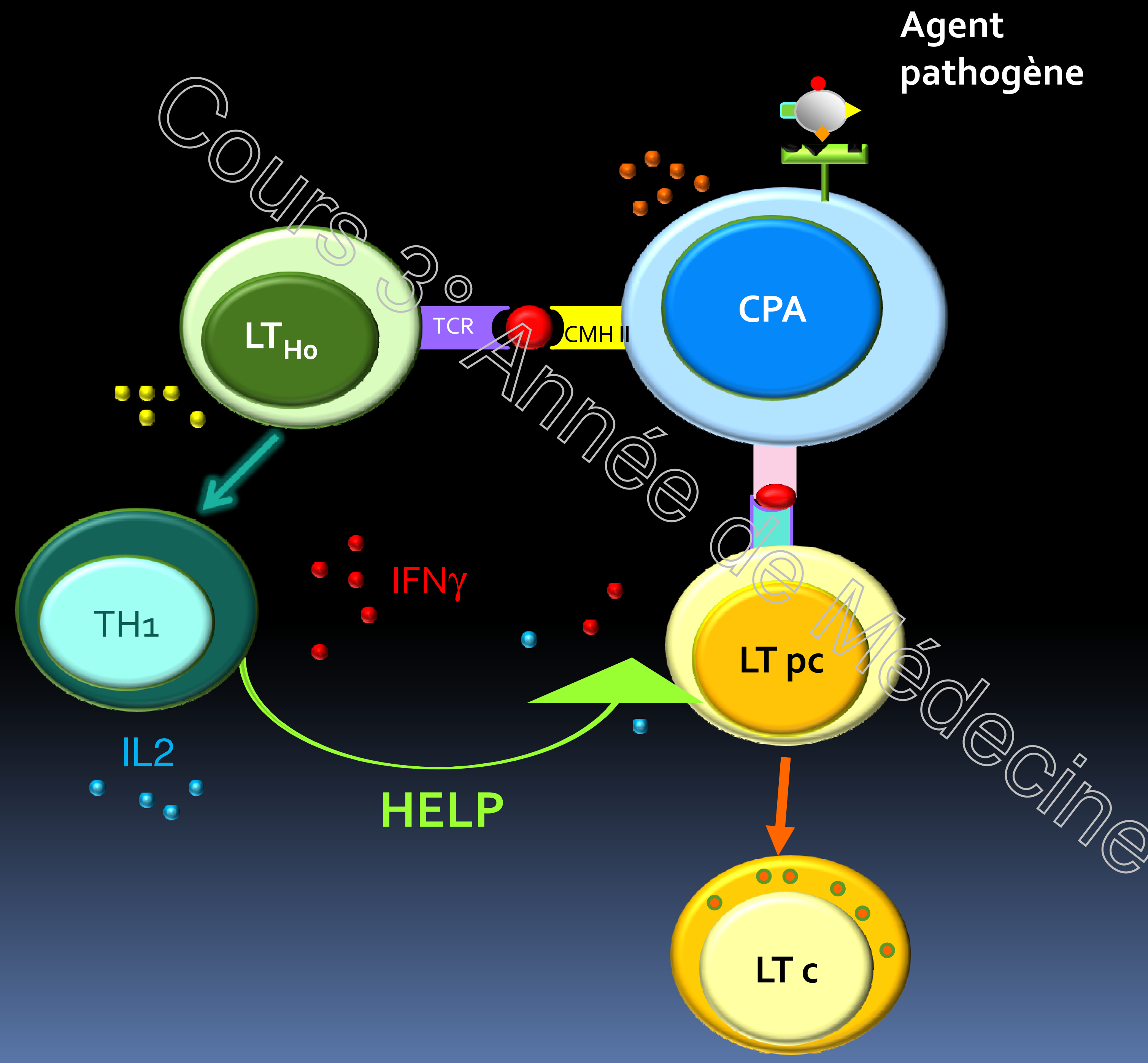
L'activation des LT cytotoxiques en cellule effectrice, nécessite deux processus :

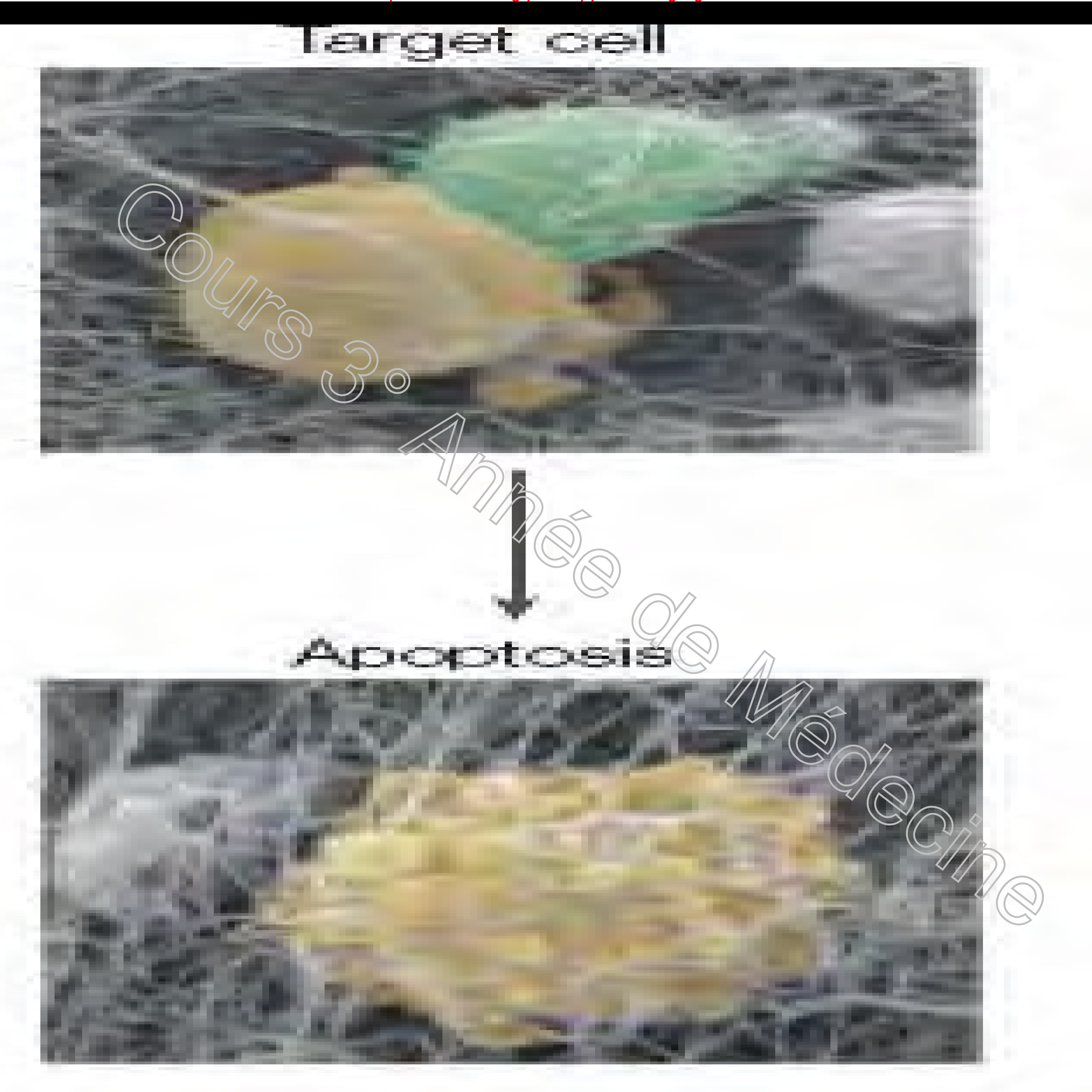
- La reconnaissance du complexe formé par le peptide étranger et la molécule de CMH de classe I de la cellule cible : cette interaction directe induit l'expression des récepteurs de haute affinité à l'IL2.

- La stimulation par les cytokines : l'IL2 et l'IFNγ sécrétées par les lymphocytes auxiliaires activés Th1.

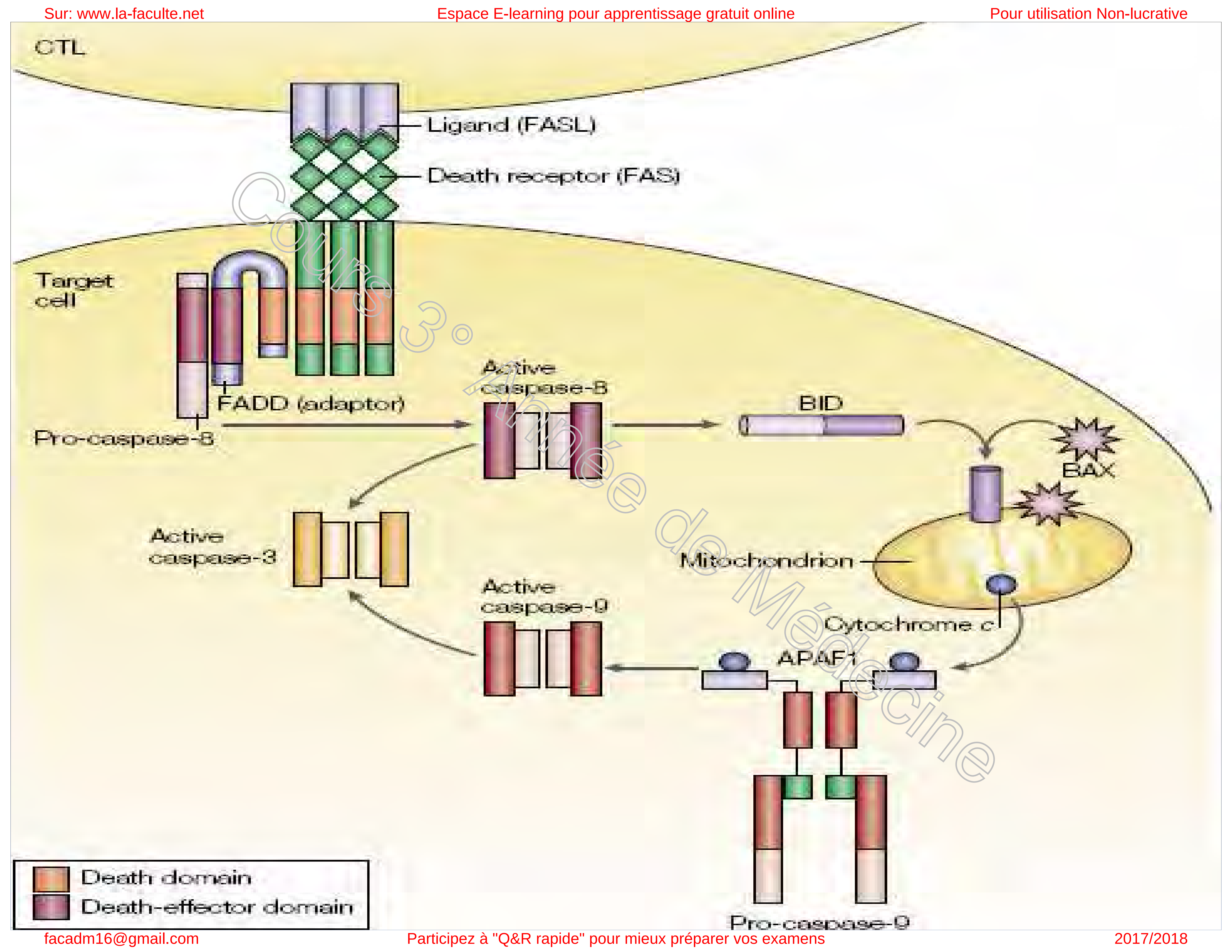
Les $LTCD8^{+}$ pré-cytotoxiques se différencient alors en cellules effectrices cytotoxiques.

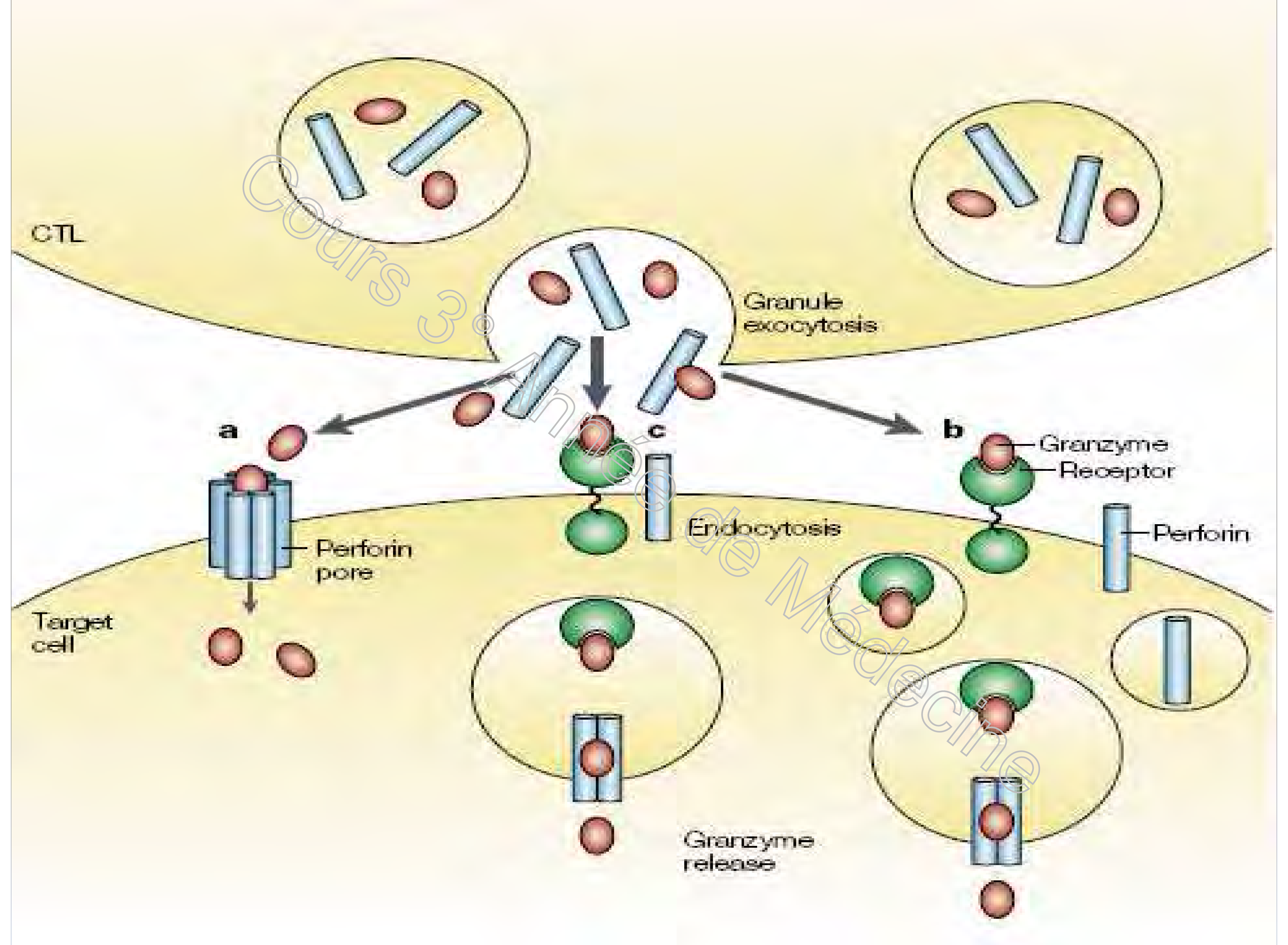
LA NOTION DE COOPERATION CELLULAIRE TH- TC




Target cell
Apoptosis

CTL
Granule exocytosis
TCR
Ligand (FASL)
Death receptor (FAS)
MHC I
Granzyme B
Target cell
L4-100K
Viral caspase inhibitors (crmA, P35)
Caspase activation
BID activation
Active BID
Golgi complex
MHC class I assembly
ER
vBCL2
M11L
vMIA
Viral inhibition of MHC class I assembly and transport
Cytochrome c release
Nucleus


CTL
Ligand (FASL)
Death receptor (FAS)
Target cell
FADD (adaptor)
Pro-caspase-8
Active caspase-8
BID
BAX
Active caspase-3
Mitochondrion
Active caspase-9
Cytochrome c
APAF1
Pro-caspase-9
Death domain
Death-effector domain
Cours 3° Année de Médecine



CTL
Granule exocytosis
a
c
b
Granzyme
Receptor
Perforin pore
Endocytosis
Perforin
Target cell
Granzyme release